

Use of benzimidazoles for preparing a medicine with an anti-ischemial activity on the heart, and combinations with betablockers or bradycardics.

Patent Number:

EP0330052

Publication date:

1989-08-30

Inventor(s):

DAMMGEN JURGEN DR; PSIORZ MANFRED DR DIPL-CHEM; TRACH VOLKER DR; AUSTEL VOLKHARD DR DIPL-CHEM; REIFFEN MANFRED DR DIPL-CHEM; SEEWALDT ELKE DR DIPL-BIOL

Applicant(s):

THOMAE GMBH DR K (DE)

The invention relates to a medicine containing a compound of the formula in which R is an alkyl, hydroxyphenyl or methoxyphenyl group, the 3H tautomers thereof, the optically active antipodes thereof or the physiologically tolerated acid addition salts thereof, which has an antiischaemic effect on the heart, and in combination with a beta -blocker or a bradycardic is suitable for the prophylaxis of myocardial infarct or for the treatment of acute myocardial infarct, especially for the lysis therapy of acute myocardial infarct.

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 89102505.8

Int. Cl. 4: **A61K 31/50**

Anmeldetag: 14.02.89

Priorität: 24.02.88 DE 3805635

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.08.89 Patentblatt 89/35

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

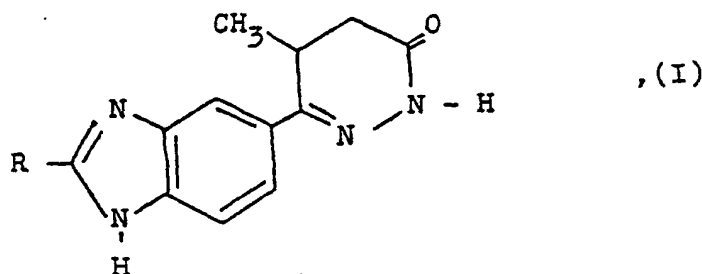
Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
Postfach 1755
D-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: Dämmgen, Jürgen, Dr.
Elchweg 7
D-7951 Sulmingen(DE)
Erfinder: Seewaldt, Elke, Dr. Dipl.-Biol.

Hühnerfeldstrasse 26
 D-7950 Biberach 1(DE)
 Erfinder: Trach, Volker, Dr.
 Probststrasse 7
 D-7950 Biberach 1(DE)
 Erfinder: Psorz, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.
 Bergstrasse 5
 D-7957 Schemmerhofen-Alberweiler(DE)
 Erfinder: Reiffen, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.
 Matthias-Erzberger-Strasse 40
 D-7950 Biberach 1(DE)
 Erfinder: Austel, Volkhard, Dr. Dipl.-Chem.
 Kapellenweg 7
 D-7950 Biberach 1(DE)

Verwendung von Benzimidazolen zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiischämischen Wirkungen am Herzen und dessen Kombinationen mit Beta-Blockern oder Bradycardica.

Die Erfindung betrifft ein neues Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel

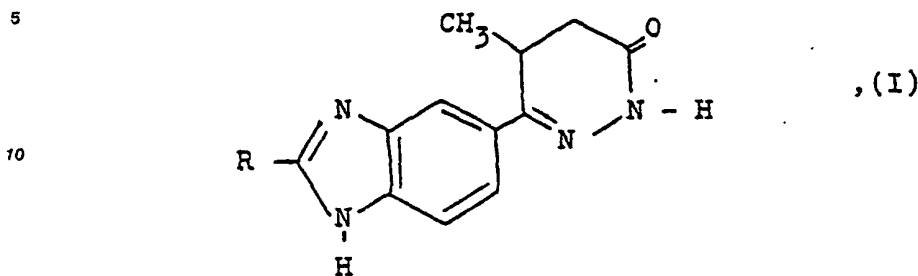


in der

R eine Alkyl-, Hydroxyphenyl- oder Methoxyphenylgruppe bedeutet, deren 3H-Tautomere, deren optisch aktive Antipoden oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, welches eine antiischämische Wirkung am Herzen aufweist, und in Kombination mit einem β -Blocker oder einem Bradycardicum zur Prophylaxe des Herzinfarktes oder zur Behandlung des akuten Herzinfarktes, insbesondere bei der Lysetherapie des akuten Herzinfarktes, geeignet ist.

Verwendung von Benzimidazolen zur Herstellung eines Arzneimittels mit antischämischen Wirkungen am Herzen und dessen Kombinationen mit β -Blockern oder Bradycardica

In der EP-B-0.008.391 werden u.a. in 2-Stellung substituierte 5-(5-Methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazole der Formel



in der

R eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxyphenyl- oder Methoxyphenylgruppe bedeutet, deren 3H-Tautomere, deren optisch aktive Antipoden und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere neben einer antiviralen, Interferon-induzierenden und Ulcus-hemmenden Wirkung eine cardiovasculäre Wirkung, nämlich eine cardiotonische, blutdrucksenkende und/oder antithrombotische Wirkung.

Unter dem Begriff "cardiovasculäre Wirkungen" ist definitionsgemäß eine Wirkung betreffend das Herz und die Gefäße zu verstehen, die im vorliegenden Falle durch eine antithrombotische, cardiotonische und eine Wirkung auf den Blutdruck dokumentiert wird.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der EP-B-0.008.391, deren 3H-Tautomere und deren optisch aktive Antipoden sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz oder der Angina Pectoris und/oder zur Prophylaxe arterieller Thromboembolien und arteriellen Verschlusskrankheiten, sowie zur Behandlung von Ulcera und zur Bekämpfung von Viren und viralen Erkrankungen.

Deren Verwendbarkeit als Therapeutikum bei der chronischen Herzinsuffizienz beruht also auf deren cardiotonischer Wirkung sowie bei arteriellen Thromboembolien und Verschlusskrankheiten auf deren antithrombotischer Wirkung, insbesondere deren Thrombocytenwirkung.

Es wurde nun gefunden, daß die vorstehend erwähnten Verbindungen unabhängig von den oben aufgeführten hämodynamischen und antithrombotischen Wirkungen eine antischämische Wirkung am Herzen und damit eine kardioprotektive Wirkung aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die neue antischämische Wirkung am Herzen der vorstehend erwähnten Verbindungen der Formel I, insbesondere deren Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung des Herzinfarktes, insbesondere bei der Lyse des akuten Herzinfarktes, und die Herstellung hierfür geeigneter Arzneimittel.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist ein Arzneimittel zur Prophylaxe des Herzinfarktes oder zur Behandlung des akuten Herzinfarktes, insbesondere bei der Lysetherapie des akuten Herzinfarktes, auf Basis einer Mischung bestehend aus einer Verbindung der vorstehend erwähnten Formel I und einem β -Blocker oder einem Bradycardicum neben Trägerstoffen und/oder anderen Zuschlagstoffen, die diese Verbindungen in einer synergistischen Wirkung erzeugenden Menge enthält.

Bevorzugt sind hierbei diejenigen Verbindungen der Formel I, in der R eine Methyl-, 2-Pentyl-, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Hydroxyphenylgruppe darstellt, insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in der

R eine 4-Methoxyphenyl- oder 4-Hydroxyphenylgruppe darstellt, deren 3H-Tautomere, deren optisch aktive Antipoden und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Beispielsweise kommen als β -Blocker Atenolol, Metoprolol, Pindolol, Penbutolol, Propanolol, Carazolol, Alprenolol, Bupranolol, Bisoprolol, Mepindolol, Metipranolol, Betaxolol, Acebutolol, Nadolol, Sotalol, Bunitrolol, Timolol und Oxprenolol sowie als Bradycardicum Etafenon, Propafenon, Verapamil, Gallopamil, Anipamil, Diltiazem, eine in der EP-

A-0.065.229 beschriebene Verbindung wie 1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan (Verbindung E), eine in der EP-A-0.224.794 beschriebene Verbindung wie 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on oder eine in der Deutschen Patentanmeldung P 37 17 561.0 vom 25. Juli 1987 beschriebenen Verbindung wie 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin, 3-[(N-(2-(5-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin, 3-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin, 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin, 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin in Betracht.

Bevorzugte Arzneimittelkombinationen sind beispielsweise diejenigen, in denen beide Wirksubstanzen eine vergleichbare Halbwertszeit aufweisen, z.B. eine Kombination bestehend aus 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol (Verbindung A) und einem β -Blocker wie Atenolol, Betaxolol, Metoprolol, Timolol, Nadolol oder Propanolol oder einem Bradycardicum wie Diltiazem,

1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan (Verbindung E) oder

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on oder

aus 2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol (Verbindung B) und

einem β -Blocker wie Metoprolol oder Pindolol oder

einem Bradycardicum wie Diltiazem,

1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan (Verbindung E) oder

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on.

Verbindung A und deren Kombinationen eignen sich insbesondere für die perorale Applikation sowie Verbindung B und deren Kombinationen insbesondere für die intravenöse Applikation.

Die Einzeldosis am Erwachsenen liegt bei einer Verbindung der Formel I zwischen 0,1 und 10,0 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 1,0 und 2,5 mg, 1- bis 2-mal täglich, um eine erfindungsgemäße Wirkung zu erzielen.

Demgegenüber kann die Einzeldosis des erfindungsgemäß eingesetzten β -Blockers oder Bradycardiums auf Grund ihrer verschiedenen Wirkungsstärken stark variieren. Diese beträgt beispielsweise pro Tag bei der Verwendung von Atenolol 25 bis 100 mg, vorzugsweise jedoch 50 mg, von Metoprolol 50 bis 150 mg, vorzugsweise 100 mg, von Timolol 5 bis 15 mg, vorzugsweise 5 bis 10 mg, von Nadolol 25 bis 80 mg, vorzugsweise 30 bis 60 mg, von Propanolol 50 bis 100 mg, vorzugsweise 50 mg, von Diltiazem 60 bis 300 mg, vorzugsweise jedoch 180 mg, von 1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan (Verbindung E) 1 bis 20 mg, vorzugsweise 2 bis 10 mg, und von 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on 0,1 bis 10 mg, vorzugsweise 0,5 bis 2,0 mg, verteilt auf eine bzw. 2 Einzeldosen.

Die neu aufgefundene antiischämische Wirkung wurde beispielsweise an

A = 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol,

B = 2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol,

C = 2-Methyl-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazin-yl)-benzimidazol und

D = 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-

2H-3-benzazepin-2-on

wie folgt geprüft:

1. Beeinflussung der Infarktgröße an einem Ischämie/Reperusionsmodell

Kaninchen (Russen beiderlei Geschlechts, Körpergewicht 2-2,5 kg) werden mit einem Bolus (40-60 mg/kg i.p.) und nachfolgender Dauerinfusion (10 µg/kg/h) Pentobarbital narkotisiert. Die Körpertemperatur wird bei 38 °C gehalten. Nach endotrachealer Intubation werden die Tiere druckkonstant mit einer Mischung aus 50 % O₂ und 50 % N₂ beatmet. Die Kontrolle der Blutgase und des BIUt pH erfolgt mit einem Blut gasanalyser (ABL-2, Radiometer). Zur Messung des linksventrikulären Druckes wurde ein Druckwandler über die A-carotis in die linke Herzkammer geschoben. Der Aortendruck wird über einen via A. femoralis eingeführten Katheter erfaßt. Nach Eröffnung des Thorax im 5. linken Interkostalraum wird die linke absteigende Koronararterie für 60 Minuten ligiert und danach die Koronararterie wieder eröffnet. Nach 30minütiger Reperfusion wird die Arterie an derselben Stelle wieder verschlossen und das normal perfundierte Myokard mit Patentblau (in den linken Vorhof injiziert) angefärbt. Das Herz wird danach in drei Scheiben geschnitten und das bisher ungefärbte, vorher ischämische Gewebe, wird in einem Puffer mit Triphenyltetrazolium angefärbt. Überlebende Herzmuskelreale färben sich ziegelrot, während totes Gewebe bleich erscheint. Die Herzmuskelscheiben werden dann fotografiert und die Flächen mit Hilfe eines computergestützten Planimetriergerätes bestimmt.

Nach einer Äquilibrationsperiode von 30 bis 60 Minuten wird die Prüfsubstanz intravenös injiziert und 10 Minuten danach die oben genannte Koronararterie verschlossen. Antiischämisch wirksame Substanzen verkleinern den Anteil des ischämischen Myokards, der am Ende des Versuches infarziert ist.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Dosis	% des ischämischen Myokards infarziert
A	0,5 mg/kg	34
A + Atenolol	0,5 + 0,3 mg/kg	17
A + D	0,5 + 0,1 mg/kg	16
Kontrolle	-	44
Atenolol	0,3 mg/kg	63

2. Wirkung auf die kollateralabhängige Restperfusion des Myokards nach wiederholter vollständiger Okklusion des umschlingenden Astes der linken Koronararterie

Hunde (mischrassig, beiderlei Geschlechts, 20-30 kg Körpergewicht) werden mit Morphin (1 mg/kg s.c.) prämediziert und mit Pentobarbital (i.v. 20 mg/kg Bolus gefolgt von einer Dauerinfusion von 8 mg/kg) narkotisiert. Die Körpertemperatur wird mit einem Heizkissen bei 38 °C gehalten. Nach endotrachealer Intubation werden die Tiere mit einem Gemisch von 25 % O₂ und 75 % N₂O beatmet.

Der linksventrikuläre Druck wird mit einem Mikrodruckwandler gemessen, während der Aortendruck über einen via A. femoralis vorgeschobenen Katheter erfaßt wird.

Nach Thoraxeröffnung im linken 5. Interkostalraum wird der Ramus circumflexus der linken Koronararterie freipräpariert und der Meßkopf eines elektromagnetischen Flowmeters darumgelegt. Zur Injektion von radioaktiven Mikrosphären (regionale Perfusionsmessung) wird der linke Vorhof kanüliert. Die Referenzprobe wird über die linke A. femoralis 2 Minuten lang bei einem Fluß von 6 ml/Minute gezogen. Die Registrierung der hämodynamischen Daten erfolgt auf einem IFD Polygraphen.

Versuchsprotokoll:

Nach einer 30minütigen Äquilibrationsphase wird der Ramus circumflexus 6 mal im Abstand von jeweils 30 Minuten für 4 Minuten verschlossen. Dabei wird während der 4. Minute eine regionale Perfusionsbestimmung durchgeführt. Die Perfusion des Versorgungsbereiches des Ramus circumflexus ist abhängig von koronaren Kollateralgefäßen. Für die Beurteilung der Kollateralperfusion werden die besonders ischämiegefährdeten subendocardialen Herzmuskelschichten herangezogen. Als Bezugswert vor Substanzgabe dient der jeweilige Flußwert der dritten Okklusion.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Dosis i.v. µg/kg	% Änderung des Kollateralfusses pro Herzschlag im subendocardialen ischämischen Myocard
A	10	+ 85
A	30	+ 100
B	95	+ 182
C	10	+ 101
C	30	+ 178
B + Atenolol	95 + 300	+ 192
B + D	95 + 100	+ 262
Atenolol	300	- 4
D	100	+ 67
Kontrolle	-	- 5

Die erfindungsgemäß einsetzten Verbindungen sind gut verträglich. So weisen beispielsweise die Verbindungen A, B, D und E folgende akute Toxizitäten auf:

Substanz	LD ₅₀	
	i.v. mg/kg	p.o. mg/kg
A	72 (Ratte)	600 (Maus)
B	>100 (Ratte)	
D	50 (Maus)	720 (Maus)
E	89 (Maus)	1 350 (Maus)

Die Toxizitäten der in den Kombinationen erfindungsgemäß verwendeten β -Blocker und Bradicardica sind literaturbekannt und in therapeutischen Dosen gut verträglich.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der Formel I, deren 3H-Tautomere, deren optisch aktive Antipoden und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze cardioprotektive Wirkungen auf und eignen sich daher gegebenenfalls in Kombination mit einem β -Blocker oder einem Bradycardicum zur Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung des Herzinfarktes, insbesondere als Zusatztherapie der Lyse des akuten Herzinfarktes, z.B. bei der Lyse mittels t-PA, rt-PA, Urokinase oder Streptokinase.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich hierzu die vorstehend genannten Wirkstoffe zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchsücker, Rohrzucker, mikrokristalliner Cellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

Kapseln mit 2 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	2,00 mg
(02) Milchzucker	95,00 mg
(03) Maisstärke	40,00 mg
(04) Aerosil	2,00 mg
(05) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>140,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (05) werden gemischt und in Kapseln der Kapselgröße 4 abgefüllt.

Beispiel 2

Tabletten mit 2,5 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol mit Teilerbe

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	2,50 mg
(02) Milchzucker	59,50 mg
(03) Maisstärke	50,00 mg
(04) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(05) Aerosil	2,00 mg
(06) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (03) werden gemischt, mit einer Lösung von (04) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (05) + (06) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 3

Dragees mit 1 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Milchzucker	61,00 mg
(03) Maisstärke	50,00 mg
(04) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(05) Aerosil	2,00 mg
(06) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (03) werden gemischt, mit einer Lösung von (04) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (05) + (06) gemischt und zu Kernen von 7 mm Durchmesser verpreßt. Anschließend werden die Kerne nach üblichem Verfahren mit einer Hülle überzogen.

Beispiel 4

10

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 50,0 mg Atenolol

15 Zusammensetzung:

20

25

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Atenolol	50,00 mg
(03) Milchzucker	47,00 mg
(04) Maisstärke	70,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	8,00 mg
(06) Aerosil	3,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>180,00 mg</u>

Herstellung:

30

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser verpreßt.

35 Beispiel 5

40

Tabletten mit 0,5 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 50,0 mg Atenolol

Zusammensetzung:

45

50

(01) Wirksubstanz	0,50 mg
(02) Atenolol	50,00 mg
(03) Milchzucker	47,50 mg
(04) Maisstärke	70,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	8,00 mg
(06) Aerosil	3,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>180,00 mg</u>

55

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet,

gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 6

5

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
und 30,0 mg Nadolol

10

Zusammensetzung:

15

20

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Nadolol	30,00 mg
(03) Milchzucker	67,00 mg
(04) Maisstärke	70,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	8,00 mg
(06) Aerosil	3,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	180,00 mg

25 Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser verpreßt.

30

Beispiel 7

35

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
und 60,0 mg Nadolol

Zusammensetzung:

40

45

50

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Nadolol	60,00 mg
(03) Milchzucker	37,00 mg
(04) Maisstärke	70,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	8,00 mg
(06) Aerosil	3,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	180,00 mg

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser verpreßt.

55

Beispiel 8

Kapseln mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 50,0 mg Propranolol Retard

6 Zusammensetzung:

In einer Schmelze (90° C) aus

10

19,00 mg	Carnaubawachs und
110,00 mg	Stearylalkohol werden
50,00 mg	Propranolol dispergiert und
1,00 mg	Magnesiumstearat zugemischt
180,00 mg	

15

Herstellung:

20 Die Dispersion wird in einem geeigneten Gerät versprüht. Die Düse ist so zu wählen, daß Tröpfchen von 300 - 800 µm Durchmesser entstehen. Die Tröpfchen werden im freien Fall gegen einen auf ca. 5 - 8° C abgekühlten Luftstrom bewegt, so daß sie erstarren. Das so erhaltene Sprühgut wird mit 1 mg Magnesiumstearat gemischt und in Hartgelatine-Kapseln der Größe 3 abgefüllt.

25

Beispiel 9

30 Kapseln mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 120,0 mg Diltiazem Retard

Zusammensetzung:

35 In einer Schmelze (90° C) aus

40

29,00 mg	Carnaubawachs und
180,00 mg	Stearylalkohol werden
120,00 mg	Diltiazem dispergiert und
1,00 mg	Magnesiumstearat zugemischt
330,00 mg	

45

Herstellung:

50 Die Dispersion wird in einem geeigneten Gerät versprüht. Die Düse ist so zu wählen, daß Tröpfchen von 300 - 800 µm Durchmesser entstehen. Die Tröpfchen werden im freien Fall gegen einen auf ca. 5 - 8° C abgekühlten Luftstrom bewegt, so daß sie erstarren. Das so erhaltene Sprühgut wird mit 1 mg Magnesiumstearat gemischt und in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 10

55

Kapseln mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 100,0 mg Metoprolol Retard

Zusammensetzung:

In einer Schmelze (90° C) aus

5

10

20,00 mg	Carnaubawachs und
58,00 mg	Stearylalkohol werden
100,00 mg	Metoprolol dispergiert und
1,00 mg	Magnesiumstearat zugemischt
180,00 mg	

Herstellung:

15

Die Dispersion wird in einem geeigneten Gerät versprüht. Die Düse ist so zu wählen, daß Tröpfchen von 300 - 800 µm Durchmesser entstehen. Die Tröpfchen werden im freien Fall gegen einen auf ca. 5 - 8° C abgekühlten Luftstrom bewegt, so daß sie erstarren. Das so erhaltene Sprühgut wird mit 1 mg Magnesiumstearat gemischt und in Hartgelatine-Kapseln der Größe 3 abgefüllt.

20

Beispiel 11

25 Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 90,0 mg Diltiazem

Zusammensetzung:

30

35

40

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Diltiazem	90,00 mg
(03) Milchzucker	37,00 mg
(04) Maisstärke	80,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	8,00 mg
(06) Aerosil	3,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	220,00 mg

Herstellung:

45

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 9 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 12

50

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 10,0 mg Timolol

55

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Timolol	10,00 mg
(03) Milchzucker	51,00 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 13

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 10,0 mg Betaxolol

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Betaxolol	10,00 mg
(03) Milchzucker	51,00 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 14

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol und 100,0 mg Metoprolol

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Metoprolol	100,00 mg
(03) Milchzucker	27,00 mg
(04) Maisstärke	80,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	8,00 mg
(06) Aerosil	3,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>220,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 9 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 15

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
und 5,0 mg Timolol

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Timolol	5,00 mg
(03) Milchzucker	56,00 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 16

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
(Wirksubstanz I)
und
1,0 mg 1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan-hydrochlorid (Wirksubstanz II)

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz I	1,00 mg
(02) Wirksubstanz II	1,00 mg
(03) Milchzucker	60,00 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 17

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
(Wirksubstanz I)
und
2,5 mg 1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan-hydrochlorid (Wirksubstanz II)

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz I	1,00 mg
(02) Wirksubstanz II	2,50 mg
(03) Milchzucker	58,50 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 18

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
(Wirksubstanz I)
und
5,0 mg 1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan-hydrochlorid (Wirksubstanz II)

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz I	1,00 mg
(02) Wirksubstanz II	5,00 mg
(03) Milchzucker	56,00 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	120,00 mg

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 19

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
(Wirksubstanz I)
 und
0,5 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid (Wirksubstanz II)

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz I	1,00 mg
(02) Wirksubstanz II	0,50 mg
(03) Milchzucker	60,50 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	120,00 mg

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 20

Tabletten mit 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol
(Wirksubstanz I)
 und
1,0 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid (Wirksubstanz II)

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz I	1,00 mg
(02) Wirksubstanz II	1,00 mg
(03) Milchzucker	60,00 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 21

Tabletten 1,0 mg 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol (Wirksubstanz I) und 2,0 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid (Wirksubstanz II)

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz I	1,00 mg
(02) Wirksubstanz II	2,00 mg
(03) Milchzucker	59,00 mg
(04) Maisstärke	50,00 mg
(05) Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
(06) Aerosil	2,00 mg
(07) Magnesiumstearat	1,00 mg
	<u>120,00 mg</u>

Herstellung:

Die Stoffe (01) - (04) werden gemischt, mit einer Lösung von (05) in Ethanol granuliert, getrocknet, gesiebt, mit (06) + (07) gemischt und zu Tabletten mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Beispiel 22

Ampullen mit 1,0 mg 2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol-hydrochlorid und 5 mg Metoprolol

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Metoprolol	5,00 mg
(03) Mannit	100,00 mg
(04) 1N HCl ad pH 2,7 ca.	2,4 µl
(05) Wasser f. Inj.zwecke ad	2,0 ml

Herstellung:

(01) + (02) + (03) werden in Wasser gelöst, mit der Salzsäure wird auf pH 2,7 eingestellt, nach Sterilfiltration in 2 ml Ampullen abgefüllt. Sterilisieren 20 Minuten bei 120 ° C.

Beispiel 23

Ampullen mit 1,0 mg 2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol-hydrochlorid und 0,4 mg Pindolol

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz	1,00 mg
(02) Pindolol	0,40 mg
(03) Mannit	100,00 mg
(04) 1N HCl ad pH 2,7 ca.	2,2 µl
(05) Wasser f. Inj.zwecke ad	2,0 ml

Herstellung:

(01) + (02) + (03) werden in Wasser gelöst, mit der Salzsäure wird auf pH 2,7 eingestellt, nach Sterilfiltration in 2 ml Ampullen abgefüllt. Sterilisieren 20 Minuten bei 120 ° C.

Beispiel 24

Ampullen mit 1,0 mg 2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol-hydrochlorid (Wirksubstanz I) und 1,0 mg 1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propan-hydrochlorid (Wirksubstanz II)

Zusammensetzung:

(01) Wirksubstanz I	1,00 mg
(02) Wirksubstanz II	1,00 mg
(03) Mannit	100,00 mg
(04) 1N HCl ad pH 2,7 ca.	2,3 µl
(05) Wasser f. Inj.zwecke ad	2,0 ml

Herstellung:

(01) + (02) + (03) werden in Wasser gelöst, mit der Salzsäure wird auf pH 2,7 eingestellt, nach Sterilfiltration in 2 ml Ampullen abgefüllt. Sterilisieren 20 Minuten bei 120 ° C.

5

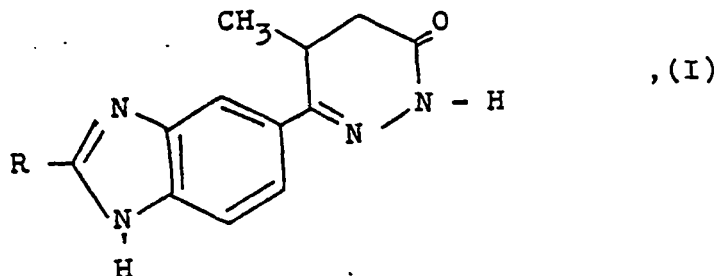
Ansprüche

1. Arzneimittel mit einer anti-ischämischen Wirkung am Herzen, insbesondere mit einer cardioprotektiven Wirkung, enthaltend eine Verbindung der Formel

10

15

20



25

R eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxyphenyl- oder Methoxyphenylgruppe bedeutet, deren 3H-Tautomere, deren optisch aktive Antipoden oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, enthaltend eine Verbindung der Formel I, in der

R eine Methyl-, 2-Pentyl-, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Hydroxyphenylgruppe darstellt.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1, enthaltend eine Verbindung der Formel I, in der

R eine 4-Methoxyphenyl- oder 4-Hydroxyphenylgruppe darstellt.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1, enthaltend 2-(4-Methoxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol.

5. Arzneimittel nach Anspruch 1, enthaltend 2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl)-benzimidazol.

6. Arzneimittel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 auf Basis einer Mischung, enthaltend eine Verbindung der Formel I und einen β -Blocker oder ein Bradycardicum in einer synergistischen Wirkung erzeugenden Menge.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß dieses zur Prophylaxe des Herzinfarktes oder zur Behandlung des akuten Herzinfarktes, insbesondere bei der Lysetherapie des akuten Herzinfarktes, geeignet ist.

8. Arzneimittel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Einzeldosis an einer Verbindung der Formel I 0,1 bis 10 mg, vorzugsweise jedoch 1 bis 2,5 mg, beträgt.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I, deren 3H-Tautomere, deren optisch aktive Antipoden oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze gegebenenfalls in Kombination mit einem β -Blocker oder einem Bradycardicum in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I, deren 3H-Tautomeres, deren optisch aktive Antipoden oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.

55